



TITLE:

セラチア尿路感染症に対するピペ ラシリンの使用経験

AUTHOR(S):

和志田, 裕人; 上田, 公介; 渡辺, 秀輝; 清水, 喜八郎

CITATION:

和志田, 裕人 ...[et al]. セラチア尿路感染症に対するピペラシリンの使用
経験. 泌尿器科紀要 1979, 25(1): 103-106

ISSUE DATE:

1979-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122362>

RIGHT:

セラチア尿路感染症に対するピペラシリンの使用経験

安城更生病院泌尿器科（医長：和志田裕人）

和 志 田 裕 人

上 田 公 介

渡 辺 秀 輝

東京大学病院中央検査部

清 水 喜 八 郎

CLINICAL STUDIES OF PIPERACILLIN AGAINST
URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO SERRATIA

Hiroto WASHIDA, Kosuke UEDA

and Hideki WATANABE

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

(Chairman: H. Washida M. D.)

Kihachiro SHIMIZU

From the Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

Piperacillin (PIPC) was used for the treatment of urinary tract infections due to *Serratia marcescens* and the following results were obtained.

1) There was a close relationship between infection of *Serratia marcescens* and presence of an indwelling catheter at the time of treatment.

2) Bacteriological effectiveness with PIPC classified by daily dosage were evaluated as follows; in the group of 4 g per day, excellent in 6 strains, good in 8 strains and poor in 3 strains and the efficacy was 82%. In the group of 6 g per day, excellent in 3, good in 4 and poor in 4, and it was 64%, and in 8 g daily dose, excellent in 2, good in 5 and poor in 3, and the efficacy was 70%. The overall efficacy was 74%.

3) Bacteriological effectiveness of Gentamicin with daily dose of 80~120 mg was excellent in 9 strains, good in 4 strains and poor in 6 strains, and the efficacy was 68%.

4) No remarkable side effect was observed in any case.

緒 言

Serratia marcescens (*S. marcescens* と略す) は従来非病原菌と考えられていたが、近年、欧米はもとより本邦においても opportunistic infection pathogen として注目されており、われわれも *S. marcescens* による sepsis の一例を報告した¹⁾。

Piperacillin (PIPC) は富山化学工業(株)により開発された新しい半合成ペニシリンであり (Fig. 1), しかも従来のペニシリン系薬剤よりも広範囲の抗菌スペ

クトルを示し、高い安全性を有するとされている²⁾。

今回、富山化学工業(株)より PIPC の提供を受け、*S. marcescens* による尿路感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

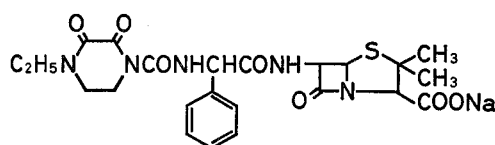


Fig. 1. Chemical structure of piperacillin.

対 象 症 例

1976年9月から1977年6月までに安城更生病院に入院した47例の尿より分離された57株で、PIPCは29例38株に、gentamicin (GMと略す)は18例19株について検討された。患者の年齢分布は35～84歳、平均64.9歳であった。

S. marcescens を分離した時の患者の基礎疾患および留置カテーテルの有無について Table 1 に示した。14株は留置カテーテルが使用されていない時に分離されたが、留置カテーテルの既往のある患者の尿より分離された。

Table 1. Relationship between *Serratia marcescens* and presence of an indwelling catheter at the time of treatment.

Underlying diseases	Indwelling catheter	
	Yes	No
Benign prostatic hyperplasia	26*	8
End-stage of cancers	10	—
Cerebrovascular accident	5	—
Others	2	6
Total	43	14

* Number of strains isolated

なお *S. marcescens* が定量培養により 10^5 コ/ml 以上認められたものを *S. marcescens* による尿路感染症とした。

投与方法および投与量

I. PIPC 投与群

1日の投与量により次の3群に分けた。

A群：20% TZ 20 ml に PIPC 2 g を溶解し、one shot 静注にて1日2回、計 4 g を投与した。投与期間は5～14日平均8.9日であった。

B群：20% TZ 20 ml に PIPC 2 g を溶解し、one shot 静注にて1日3回、計 6 g を投与した。投与期間は4～15日平均11.2日であった。

C群：電解質溶液 500 ml に PIPC 4 g を溶解したものを4時間で点滴静注により投与し、これを1日2回、計 8 g を投与した。投与期間は3～14日平均6.6日であった。

II. GM 投与群

GM を1回 40 mg、1日 2, 3回 (80～120 mg) 筋肉内に投与した。期間は5～7日平均6.2日であった。

効果判定基準

今回の研究では、自覚症状や尿中白血球の変動を効果判定の指標にすることは困難であったので、尿中細

菌数の変動でもって次のように分けた。

著効：治療終了時に尿中より菌が消失したもの

有効：投与開始時には 10^5 コ/ml 以上証明されたが、治療により *S. marcescens* が一時的に消失したか、あるいは菌交代の起ったもの

無効：治療によっても *S. marcescens* の菌量には全く変化のなかったもの

成 績

I. PIPC 投与群 (Table 2)

1. A群 (13例17株)

17株中12株は留置カテーテル尿より分離された。著効6株、有効8株、無効3株で、著効、有効を合わせると17株中14株 (82%) に効果がみられた。この14株中6株の MIC は $200 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。留置カテーテル施行中の12株中10株 (83%)、留置カテーテルの施行されていなかった5株中4株 (80%) に有効であった。

Table 2. Bacteriological results with PIPC classified by daily dosage**.

Group	Results	Indwelling catheter	
		Yes	No
A	Excellent	3*	3
	Good	7	1
	Poor	2	1
B	Excellent	3	—
	Good	4	—
	Poor	2	2
C	Excellent	2	—
	Good	5	—
	Poor	3	—
Total	Excellent	8	3
	Good	16	1
	Poor	7	3

* Number of strains isolated

** Group A : 2g twice daily

Group B : 2g three times daily

Group C : 4g twice daily

2. B群 (9例11株)

11株中9株は留置カテーテル尿より分離された。著効3株、有効4株、無効4株で、著効、有効を合わせると11株中7株 (64%) に効果がみられた。この7株中6株の MIC は $200 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。留置カテーテル施行中に分離された9株中7株に効果がみられ、また留置カテーテルが施行されていなかった2株はいずれも無効であった。

3. C群 (7例10株)

全株ともに留置カテーテル尿より分離された。著効

2株、有効5株、無効3株で、著効、有効を合わせると10株中7株(70%)に効果がみられた。この7株のMICは全株ともに200 µg/ml以上であった。

II. GM 投与群 (Table 3)

18例19株に投与した。12株は留置カテーテル施行中の尿より分離され、残りの7株は留置カテーテルは施行されていなかった。著効9株、有効4株、無効6株であり、著効、有効を合わせた有効率は68%であった。

Table 3. Bacteriological results of gentamicin.

Results	Indwelling catheter	
	Yes	No
Excellent	3*	6
Good	4	—
Poor	5	1
Total	12	7

* Number of strains isolated

III. 感受性分布 (Table 4, 5)

接種菌量 10^8 cells/ml では、800 µg/ml の18株(47%)が最も多く、次いで1,600 µg/ml の6株(16%)であり、 10^6 cells/ml では200 µg/ml の16株(42%)が最も多く、次いで400 µg/ml の10株(26%)の順であった。

Table 4. Sensitivity of *Serratia* to PIPC.

Inoculum size (cells/ml)	MIC (µg/ml)					
	≤100	200	400	800	1600	>1600
10^8	4*	2	4	18	6	4
10^6	6	16	10	5	1	0

* Number of strains isolated

Table 5. Relationship between bacteriological results and MIC.

Results MIC (µg/ml)	Excellent		Good		Poor	
	10^8 *	10^6 *	10^8	10^6	10^8	10^6
>1600	1	—	2	1	1	—
1600	4	—	1	—	2	1
800	4	2	9	2	5	1
400	—	2	2	4	1	4
200	1	5	—	7	—	2
≤100	1	2	3	3	1	2

* Inoculum size (cells/ml)

MICと効果について比較するとTable 5のごとくであって、接種菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml の両者ともにMICとPIPCの効果との間には関連がなかった。

IV. 副作用

今回の研究期間ではPIPCとGMともに、特記すべき副作用は認められなかった。

考 察

S. marcescens が opportunistic infection の pathogen として近年大きな問題となっていることはすでに述べたところである。特にその疫学的検討より、留置カテーテルの使用、不適当な抗生剤の使用、その他が *S. marcescens* の発生に大きな要因となっていること、さらには *S. marcescens* は健康人においては大きな問題とならないが、癌の末期あるいは消耗性疾患のような生体の状態が悪化した場合には、患者をより重篤な状態に追込むこと³⁻⁶⁾ はよく知られている。今回の対象症例では、*S. marcescens* によると考えられる臨床症状を呈したものはなかったこと、また尿中白血球数の変動は留置カテーテル施行中では物理的刺激による要因が含まれると考えられたので、PIPCの効果判定には細菌学的効果のみを指標としたのである。

また今回の症例の基礎疾患をみると、諸家の報告と一致した背景が認められた。すなわち、留置カテーテル施行中に発生した菌株が72%もみられ、しかも残りの菌株も留置カテーテルの既往のある患者の尿より分離されており、さらにはセファロスポリン系、ペニシリン系およびアミノ配糖体やその他の抗生物質の投与を受けていたのである。

われわれの病院において、患者尿より分離された *S. marcescens* の薬剤に対する感受性は、GM がもっともすぐれており、3濃度ディスク法によって(Ⅲ)を示したものが78.5%であった¹⁾。

一方、PIPCは低毒性でかつ広範囲スペクトルを有するβ-ラクタム系抗生物質であり、グラム陽性菌はもとよりグラム陰性菌に対して抗菌性を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などにはCBPC, SBPCよりも強い抗菌性を示すといわれている。さらに *Serratia* に対してはCBPC, SBPC, ABPCよりも強い抗菌力がMitsunashi et al. によって示されている⁷⁾。

PIPCの吸収、排泄について、Ueda et al. は、PIPC 1gを経静脈投与にて130~150 µg/mlの血中濃度を得、その血中濃度半減期は0.6時間であり、投与後6時間における尿中回収率は65~80%としている⁸⁾。われわれのところで数例に行なったPIPCの吸収、排泄の測定では、PIPC 2gのone shot静注で血中濃度は投与後15分で平均126 µg/ml、尿中濃度は投与後2時間で2,526 µg/mlとほぼUeda et al.の報告と一致していた。さらにPIPCは生体内でほとんど代謝されずに排泄されると考えられること、投与量の増加によって血中、尿中濃度が高くなるdose responseをみることも知られており、これらの点より今回の

GM に匹敵する満足すべき成績（有効率 74 %）が得られたと考えられたのである。

しかし 1 日の投与量で比較すると 4 g という今回の投与量では最少投与量で十分な成績が得られたこと、および MIC と今回の成績に検討を加えると接種菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml の両者ともにならずしも MIC の低い菌株に有効率が高くはなかったことより、今回の成績については、PIPC が尿中に高濃度に排泄されるから有効であったとはいきれない点があり、一層の検討が必要であると考えられる。

いずれにせよ、PIPC の投与により GM に匹敵するすぐれた効果があげられること、しかも PIPC が低毒性であることが、今回の検討にて確認されたのであり、*S. marcescens* による尿路感染症に対して本剤はかなり期待できるものと考えられる。

結 語

S. marcescens による尿路感染症に対して PIPC を使用し、次の結果を得た。

1. *S. marcescens* の発生には留置カテーテルが深い関係があること。
2. 1 回 2 g, 2 回/日の投与で著効 6 株, 有効 8 株, 無効 3 株, 有効率 82%, 1 回 2 g, 3 回/日の投与で著効 3 株, 有効 4 株, 無効 4 株, 有効率 64%, 1 回 4 g, 2 回/日の投与で著効 2 株, 有効 5 株, 無効 3 株, 有効率 70 % であり, 3 群を合わせた有効率は 74 % であった。
3. GM を 80~120 mg/日の投与では, 著効 9 株, 有効 4 株, 無効 6 株, 有効率 68 % であった。
4. 今回の研究では特記すべき副作用は経験しなかった。

稿を終るにあたり、御協力いただいた 更生病院 中央検査部、竹内氏に深甚の謝意を表します。なお本論文の要旨は第 10 回国際化学療法学会（Zurich in Switzerland）にて発表した。

文 献

- 1) 和志田裕人・上田公介：Serratia による Sepsis の 1 例。西日泌尿, 39: 113~116, 1977.
- 2) T-1220 (Piperacillin) 論文特集号, Chemotherapy 25(5), 1977.
- 3) Maki, S. G., Hennkens, C. G., Phillips, C. W., Shaw, W. V. and Benett, J. V.: Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*. An epidemiologic study, J. Infect. Dis. 128: 579~587, 1973.
- 4) 清水喜八郎・奥住捷子・人見照子・長野百合子・千葉房子・千葉純江・大塚正和・坂上ノリ子：感染症の変遷。セラチア感染症。総合臨床, 23: 1694~1701, 1974.
- 5) 松岡俊介・高井修道：尿路セラチア感染症の臨床像に就いて。日泌尿会誌, 67: 439~443, 1976.
- 6) 斉藤慶一：レイ菌属に関する研究。レイ菌およびレイ菌感染症。日細会誌, 20: 5~13, 1965.
- 7) Mitsuhashi, S., Saikawa, I. and Yasuda, T.: In vitro and in vivo antibacterial activities on a new synthetic penicillin T-1220. 16th Intersci. Conf. on Antimicrob. Agents & Chemother., Chicago Illinois Abstr. no. 349, 1976.
- 8) Ueda, Y., Saito, A., Shimada, J., Saikawa, I. and Yasuda, T.: Clinical studies on T-1220, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin. ibid. Abstr. no. 350.

(1978年10月27日受付)